

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ  
(РОСПАТЕНТ)



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ  
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995  
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

REC'D 15 JUN 2004

WIPO

PCT

Наш № 20/12-257

«6» мая 2004 г.

## СПРАВКА

Федеральный институт промышленной собственности (далее – Институт) настоящим удостоверяет, что приложенные материалы являются точным воспроизведением первоначального описания, формулы, реферата и чертежей (если имеются) заявки № 2003110288 на выдачу патента на изобретение, поданной в Институт в апреле месяце 10 дня 2003 года (10.04.2003).

Название изобретения:

Вещество, обладающее антидепрессивной активностью

Заявитель:

АХАПКИНА Валентина Ивановна

Действительные авторы:

АХАПКИНА Валентина Ивановна

АХАПКИН Роман Витальевич

АЛЕКСАНДРОВСКИЙ Юрий Анатольевич

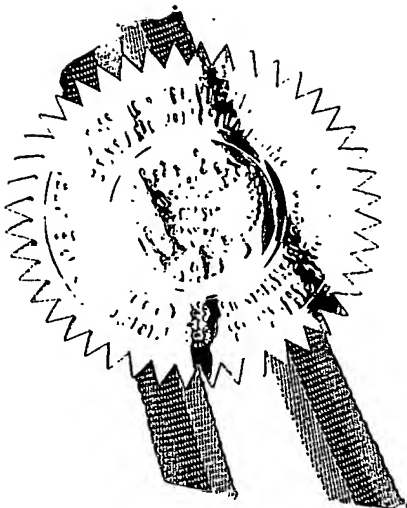
АВЕДИСОВА Алла Сергеевна

ВОРОНИНА Татьяна Александровна

НЕСТЕРУК Владимир Викторович

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



Заведующий отделом 20

А.Л.Журавлев

## Вещество, обладающее антидепрессивной активностью

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, конкретно к фармакологии и касается антидепрессивных средств, избирательно улучшающих состояние сниженного настроения с доминированием эмоций астенического характера, проявляющихся тоской, апатией, снижением воли, тревогой, страхом, особенно в случаях, когда изменение настроения относительно фиксировано, упорно в течение не только дней и недель, но и месяцев и даже лет, когда изменение настроения сказывается на поведении, мышлении, деятельности и физиологических отправлениях организма.

### Уровень техники

Эталонным антидепрессантом, который широко применяется для лечения депрессий, является амитриптилин (5-(3-диметиламинопропилиден)-10, 11-дигидродибензоциклогептин гидрохлорид (Машковский М. Д. Лекарственные средства // Пособие по фармакотерапии для врачей ч. I, М. – Медицина – 1988, с. 90-96).

Недостатком амитриптилина, как эталонного препарата является наличие седативного и выраженного холинолитического эффектов, сравнительно медленное наступление терапевтического эффекта, а также прямого дозозависимого эффекта, требующего постоянного постепенного увеличения дозы при курсовом применении и постепенного снижения дозы при отмене препарата, ограничения профессиональной деятельности, требующей внимания и скорости принятия правильных решений.

### Сущность изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка препарата с высокой антидепрессивной активностью, сочетающейся с отсутствием побочных действий, присущих амитриптилину.

В результате решения данной задачи возможно получение технических результатов, заключающихся в том, что повышается выраженность антидепрессивного эффекта с однократного приема, отсутствуют седативный и холинолитический эффекты, отсутствует развитие толерантности и синдрома отмены при курсовом применении, отсутствуют ограничения приема в условиях профессиональной деятельности.

Данные технические результаты достигаются тем, что в качестве антидепрессивного вещества применен N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон (фенотропил).

Фенотропил известен как: вещество, обладающее гипотензивной активностью (SU № 797219, А 61 К 21/40); вещество, проявляющее ноотропную активность (RU № 2050851, А 61 К 31/40); противоишемическое вещество (RU № 2183117, А 61 К 31/405).

Антидепрессивные свойства фенотропила неизвестны. В качестве препарата для лечения депрессий фенотропил не применялся.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Изучение антидепрессивной активности фенотропила проведено в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрава РФ» (Андреева Н.И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ, ЗАО ИИА Ремедиум. 2000. с. 121-125).

Полученные результаты исследований обработаны статистически. Подсчитаны средние значения и их стандартные отклонения для каждой группы. Достоверность различий между опытными и контрольной группой проводился с помощью дисперсионного анализа, метода Стьюдента (Боровиков В.П. Статистика: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов // С/П.- Питер.- 2001.-247 с.).

**Пример 1. Изучение антидепрессивного действия фенотропила при использовании методики поведенческого отчаяния (беспомощности) по Porsolt.**

Методика поведенческого отчаяния (беспомощности) по методу Porsolt (Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. et al. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // Europ. J. Pharmacol. 1978-v.47.-р. 379-391) является базисной моделью оценки антидепрессантов (Андреева Н.И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Минздрав РФ.- ЗАО ИИА Ремедиум.- 2000.- с. 121-125). Исследования проводили на белых беспородных крысах самцах массой 230-250 г. Животных помещали в сосуд с водой диаметром 40 см и глубиной 60 см, так что крыса не могла ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору. Температура воды поддерживалась на уровне 25°C, опыты проводили с 12 до 16 часов. Попадая в воду, животные начинают проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из авersiveй (неприятной) ситуации, но затем оставляют их и зависают в воде в характерной позе, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания морды над поверхностью воды. Показателем выраженности депрессивного состояния по данному тесту является длительность неподвижности (иммобилизации). Состояние

иммобилизации оценивали визуально с определением ее длительности в течение 10 мин наблюдения. Вещества с антидепрессивной активностью облегчают это состояние, уменьшая длительность иммобилизации.

Исследование проводили на животных разных группах. В опытных группах крысы получали однократно фенотропил в дозах 25, 50 и 100 мг/кг или эталонный препарат амитриптилин в дозе 10 мг/кг (ампульный раствор фирмы Spofa, Чехия) в объеме, соответствующем объему. В контрольной группе – дистиллированную воду в том же объеме. Все вещества вводили интрагастрально за 40 мин до эксперимента.

Установлено, что в тесте поведенческого отчаяния у животных контрольной группы при помещении в сосуд с водой после активных попыток избавления из аверсивной ситуации наступала стадия иммобилизации, которая отражала депрессивное состояние. Фенотропил при однократном применении в дозах 50 и 100 мг/кг оказывал отчетливое антидепрессивное действие в этом тесте (Таблица 1). Эффект препарата в дозах 50 и 100 мг/кг выражался в статистически достоверном уменьшении (в 1,6 раз) длительности иммобилизации (неподвижности) крыс по сравнению с контрольной группой. Эталонный антидепрессант амитриптилин также достоверно уменьшал длительность иммобилизации.

Таким образом, по антидепрессивному эффекту в тесте поведенческой беспомощности фенотропил обладает сходной активностью с амитриптилином.

**Пример 2. Изучение антидепрессивного действия фенотропила при использовании методики вынужденного плавания со свободно вращающимися колесами по Nomura.**

Метод вынужденного плавания в сосуде со свободно вращающимися колесами (Nomura S., Shimizu J., Kinjo M. et al. A new

behavioral test for antidepressant drugs// Eur. J. Pharmacol.—1982.—v.83.—N 3—4.—p. 171-175) широко используется при оценке действия антидепрессантов. Установка представляет сосуд размерами 64x30x42 см, разделенный на 4 равных отсека, в которых находятся колеса. Сосуд заполнен водой, имеющей температуру 25°C, до середины колес. Исследования проводили на белых беспородных крысах самцах массой 230-250 г. Крыс помещали в каждый отсек мордой от колеса и затем производили регистрацию числа оборотов колес в течение 10 мин с помощью электромеханических счетчиков. Регистрируется число совершенных крысой оборотов колеса за 10 мин.

Исследование проводили на животных разных группах. В опытных группах крысы получали однократно фенотропил в дозах 25, 50 и 100 мг/кг или эталонный препарат амитриптилин в дозе 10 мг/кг (ампульный раствор фирмы Spofa, Чехия) в объеме, соответствующем объему. В контрольной группе — дистиллированную воду в том же объеме. Все вещества вводили интрагастрально за 40 мин до эксперимента.

Установлено, что в тесте вынужденного плавания в сосуде с колесами, крысы контрольной группы сначала стараются выбраться из воды, но так как колеса вращаются свободно, эти попытки остаются безуспешными и животные вскоре оставляют их, «зависая» в воде. Число оборотов колес за 10 мин наблюдения составляет у них  $58,8 \pm 14,3$  (Таблица 2). После однократного введения фенотропила у крыс уменьшаются проявления депрессивного состояния, что выражается в том, что животные начинают энергично крутить колеса. Так, после введения фенотропила в дозе 100 мг/кг крысы набирают за 10 мин наблюдения  $121,8 \pm 23,7$  оборота. Показатели антидепрессивного эффекта фенотропила в дозах 25, 50 и 100 мг/кг были статистически достоверны по сравнению с контролем. Амитриптилин подобно

фенотропилу также увеличивает активность крыс, достоверно повышая число оборотов колес.

Таким образом, в тесте вынужденного плавания фенотропил обладает выраженным антидепрессивным действием и не уступает по активности амитриптилину.

### **Пример 3. Изучение антидепрессивной активности фенотропила при использовании методики резерпиновой депрессии.**

Методика резерпиновой депрессии по методу Bernardi (Bernardi D., Paglialunga S., Jori A. Peripheral and central components in the hyperthermic effect of desipramine in rezerpinized rats // J. Pharm. Pharmacol., 1968, vol. 20, p. 204-209) является одной из базисных моделей оценки антидепрессантов при изучении новых фармакологических веществ. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220-240 г. Резерпин вводили внутривентрально, однократно в дозе 2,5 мг/кг за два часа до введения фенотропила (внутривентрально, однократно в дозах 25, 50, 100 и 200 мг/кг) и за три часа до проведения исследования. Контролем служили животные, получавшие внутривентрально только дистиллированную воду в тех же объемах, что и экспериментальные животные. Антидепрессивная активность фенотропила оценивалась по его влиянию на седацию (угнетение ориентировочно-двигательной активности), выраженность птоза и диареи, вызванные резерпином у крыс.

Ориентировочно-двигательную активность животных исследовали в течение 3 минут в специальном актометре (Varimex). Выраженность птоза и диареи оценивали по стандартной 4-х балльной шкале (Машковский М. Д., Андреева Н.И., Полежаева А.И. Фармакология антидепрессантов М., Медицина, 1983, с. 194-199).

Результаты исследований, представленные в Таблице 3, показывают, что фенотропил после однократного введения выражено

антагонизирует резерпиновому синдрому: достоверно снижается выраженность проявлений птоза в дозах 50, 100 и 200 мг/кг в 1,4 и в 1,8 раза соответственно; выраженность диареи достоверно снижается в 1,7 раза в дозе 50 мг/кг, в 2,4 раза – в дозе 100 мг/кг и в 2,2 раза – в дозе 200 мг/кг; ориентировочно-двигательная активность животных повышается на фоне фенотропила в дозе 25, 50 мг/кг и достоверно соответствует контрольному уровню в дозах 100 и 200 мг/кг.

Таким образом, по тесту резерпиновой депрессии фенотропил обладает выраженной антидепрессивной активностью и проявляет активирующий компонент действия.

#### **Пример 4. Изучение антидепрессивной активности фенотропила по методике галоперидоловой каталепсии.**

В качестве одного из показателей антагонизма антидепрессантов в отношении депримирующих эффектов нейролептиков используют каталепсию, вызванную нейролептиками. Сохранение каталепсии у животных оценивают по их способности сохранять в течение определенного времени заданные или непривычные позы (Morpurgo C. Effects of antiparkinson drugs on phenothiazine induced catatonia reaction // Arch. Int Pharmacodyn., 1962, vol. 137 № 1-2, p. 84-94). Уменьшение каталепсии или ее предотвращение является одним из показателей наличия антидепрессивной активности у исследуемых веществ.

Исследования проведены на белых беспородных мышах-самцах массой 18-24 г. Галоперидол вводился внутривентрально, однократно в дозе 0,5 мг/кг. Фенотропил вводили однократно внутривентрально в дозах 50, 100 и 200 мг/кг через 15 минут после введения галоперидола. Интенсивность каталепсии оценивали по времени (сек.) удерживания животных в неудобной позе, помещая их передними лапами на брусок высотой 4 см, через 60, 120 и 180 минут после введения препаратов. В табл. 4 показано, что фенотропил выражено антагонизирует



галоперидоловой каталепсии. В дозах 50 и 100 мг/кг фенотропил полностью предотвращает развитие каталепсии через 60 минут и снижает уровень ее развития в 3,2 и 14 раз соответственно через 120 минут после введения препарата, а также в 13,2 в дозе 50 мг/кг через 180 мин., предотвращая ее развитие полностью через 180 мин. – в дозе 100 и 200 мг/кг.

Результаты проведенных исследований показывают, что по тесту галоперидоловой каталепсии фенотропил обладает антидепрессивной активностью.

**Пример 5. Изучение антидепрессивной активности фенотропила по шкале депрессии Гамильтона в клинических испытаниях.**

Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton M. Development of a rating scale ;for primary depressive illness // Br J Soc Clin Psychol. 1967 Dec;6(4):278-96) одна из самых широко используемых шкал оценки депрессии в клинической практике.

Клинический материал исследований включал две однородных группы пациентов с депрессивным расстройством (40 человек) в возрасте 20-42 лет, из которых 20 пациентов принимали amitriptyline в суточной дозе 75 мг (по 25 мг три раза в день) и 20 пациентов принимали фенотропил в суточной дозе 100 мг однократно в утренние часы. Для сравнительного изучения антидепрессивной активности препаратов были включены в исследование пациенты по следующим критериям: наличие информированного согласия, наличие легкого или умеренного депрессивного эпизода (F32.0 и F32.1 по МКБ-10), общее количество баллов по шкале депрессии Гамильтона не ниже 18, отсутствие противопоказаний к применению amitriptyline и фенотропила. Больные в выделенных группах относительно равномерно распределились по таким значимым факторам как пол и возраст,

длительность состояния и синдромальная характеристика. Длительность состояния колебалась от 1 года до 2 лет. Эффективность терапии оценивалась на основании степени редукции общих баллов шкалы Гамильтона: полный эффект – редукция более чем 50%; частичная редукция – от 25 до 50%; отсутствие эффекта – редукция менее чем на 25%. Состояние пациентов оценивали в фоновых исследованиях и каждые 7 дней терапии в течение 6 недель терапии. Всего проведено семь обследований. Сравнительные данные общей эффективности препаратов, представленные в табл. 5, свидетельствуют о достаточной скорости редукции психопатологической симптоматики депрессивного расстройства в процессе терапии фенотропилом и amitriptiliном. Однако антидепрессивный эффект фенотропила проявляется более выражено на 7-й и 14-й дни терапии. Достигается полная редукция у 25% и 40% пациентов соответственно. Полная редукция достигается у 70% и 80% больных на 21-й и 28-й дни терапии, т.е. на две недели раньше, чем при терапии amitriptiliном. С 28-го дня терапии количество пациентов с максимальным эффектом не изменялось ни на 35-й, ни на 42-й дни лечения. Из 20% пациентов с частичной редукцией депрессивной симптоматики 15% составляли больные с редукцией от 25% до 50%, и 5% - пациенты с редукцией менее чем на 25%. На фоне приема фенотропила отсутствовали проявления седативного и холинолитического эффектов, повышалась работоспособность, корректируются астения и заторможенность.

Результаты полученных клинических исследований показывают, что фенотропил обладает выраженной антидепрессивной активностью по шкале депрессии Гамильтона.

Выполненные исследования свидетельствуют о том, что фенотропил обладает выраженной антидепрессивной активностью в условиях методик резерпиновой депрессии, галоперидоловой

каталепсии, в условиях методик поведенческого отчаяния и вынужденного плавания, а также в условиях клинического исследования по шкале депрессии Гамильтона. Эффект препарата наблюдается при его введении в дозах 25, 50, 100 и 200 мг/кг в экспериментальных исследованиях на животных. Клинические исследования фенотропила в дозе 100 мг показали его высокую антидепрессивную активность при легких формах депрессии и депрессиях средней тяжести. Достоинством фенотропила является также и то, что он может применяться один раз в сутки. Курсовое применение препарата не вызывает толерантности и синдрома отмены. По антидепрессивной активности фенотропил не уступает эталонному препарату амитриптилину. Фенотропил представляет интерес для психиатрической и неврологической практики, а также для экстремальной медицины и медицины катастроф.

## Формула изобретения

Применение N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон в качестве вещества, обладающего антидепрессивной активностью.

Таблица 1.

Влияние фенотропила при однократном введении на длительность иммобилизации в условиях методики поведенческого отчаяния по Porsolt

Вещества	Доза, мг/кг	Длительность иммобилизации в секундах
Контроль	-	342,3 ± 58,1
Фенотропил	25	275,5 ± 84,2
Фенотропил	50	185,7 ± 49,5*
Фенотропил	100	158,4 ± 43,2*
Амитриптилин	10	166,1 ± 46,5*

\* - различие с контрольной группой достоверно при  $P < 0,05$

Таблица 2.

Антидепрессивное действие фенотропила в тесте вынужденного плавания крыс в сосуде с колесами по Nomura.

Вещество	Доза, мг/кг	Число оборотов колес за 10 мин		
Контроль		58,8	±	14,3
Фенотропил	25	89,3	±	17,2*
Фенотропил	50	102,7	±	16,1*
Фенотропил	100	121,8	±	23,7*
Амитриптилин	10	115,1	±	24,6*

\* - различие с контрольной группой достоверно при  $P < 0,05$

Таблица 3.

Влияние фенотропила при однократном введении на резерпиновую депрессию.

Вещество	Доза, мг/кг	Птоз в баллах	Диарея в баллах	Число импульсов в актометре
Контроль	-	0,6±0,2	0	33,6±2,1
Резерпин	2,5	3,6±0,2	2,4±0,1	11,8±2,2
Резерпин + Фенотропил	2,5 25	3,0±0,2	2,0±0,1	20,3±1,4
Резерпин + Фенотропил	2,5 50	2,5±0,2*	1,4±0,2*	22,8±1,2*
Резерпин + Фенотропил	2,5 100	2,0±0,2*	1,0±0,2*	30,6±2,4*
Резерпин + Фенотропил	2,5 200	2,0±0,1*	1,1±0,2*	33,9±3,2*

\* - различие с группой резерпина достоверно при  $P < 0,05$

Таблица 4.

Влияние фенотропила при однократном введении на галоперидоловую каталепсию.

Вещество	Доза, мг/кг	Каталепсия (в секундах)		
		60 мин	120 мин	180 мин
Галоперидол	0,5	1,3±0,8	27,5±8,5	63,4±2,8
Галоперидол + Фенотропил	0,5 50	0,0±0,0*	8,2±3,2*	4,5±2,5*
Галоперидол + Фенотропил	0,5 100	0,0±0,0*	2,0±1,0*	0,0±0,0*
Галоперидол + Фенотропил	0,5 200	0,0±0,0*	11,8±2,1*	0,0±0,0*

\* - различие с группой галоперидола достоверно при  $P < 0,05$

Таблица 5.

Антидепрессивная активность фенотропила по шкале депрессии Гамильтона.

Препараты (доза в мг)	День терапии																	
	7 день			14 день			21 день			28 день			35 день			42 день		
	≥	< 25	< 25	≥	< 25	< 25	≥	< 25	< 25	≥	< 25	< 25	≥	< 25	< 25	≥	< 25	< 25
Амитриптилин 75 мг	0	4	16	4	6	10	8	6	6	14	2	4	17	1	2	17	1	2
	0	20	80	20	30	50	40	30	30	70	10	20	85	5	10	85	5	10
Фенотропил 100 мг	0	5	15	8	6	6	14	2	4	16	3	1	16	3	1	16	3	1
	0	25	75	40	30	30	70	10	20	80	15	5	80	15	5	80	15	5



К заявке №

МПК 7 А 61 К 31/00

(54) Вещество, обладающее антидепрессивной активностью

## Реферат

(57) Изобретение относится к области медицины, конкретно к фармакологии и касается антидепрессивных средств, избирательно улучшающих состояние сниженного настроения с доминированием эмоций астенического характера. В качестве вещества, обладающего антидепрессивной активностью применен N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон. В результате повышается выраженность антидепрессивного эффекта с однократного приема, отсутствуют седативный и холинолитический эффекты, отсутствует развитие толерантности и синдрома отмены при курсовом применении, отсутствуют ограничения приема в условиях профессиональной деятельности. 5 табл.

Референт